



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> :</b> <b>A61K 9/48</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 00/01371</b> <b>(43) Date de publication internationale:</b> 13 janvier 2000 (13.01.00)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR99/01614 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 5 juillet 1999 (05.07.99) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 98/08664 7 juillet 1998 (07.07.98) FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR). <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> LOMBARDIN, Pascal [FR/FR]; 6, rue Adrien Damalix, F-94410 Saint-Maurice (FR). GROSSIORD, Jean-Louis [FR/FR]; 9, square P. Ronsard, F-91250 Saint-Germain-les-Corbeil (FR). SEILLER, Monique [FR/FR]; 9, avenue Fontenelle, F-92330 Sceaux (FR). LEVERD, Elie [FR/FR]; 20, chemin de Cazers-Bas, F-81100 Castres (FR). GOUTAY, Eric [FR/FR]; 36, Les Côteaux de Marrast, F-31650 Lauzerville (FR). BOUGARET, Joël [FR/FR]; Rue de la Mairie, F-31570 Lanta (FR). <b>(74) Mandataires:</b> MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AU, BR, CA, CN, JP, MX, US, ZA, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
<b>(54) Title:</b> THIXOTROPIC FORMULATIONS FOR FILLING CAPSULES <b>(54) Titre:</b> FORMULATIONS THIXOTROPES POUR LE REMPLISSAGE DE GELULES		
<b>(57) Abstract</b> <p>The invention concerns liquid or pasty thixotropic compositions containing an active substance for filling capsules at room temperature. The compositions become fluid by the effect of shearing when they pass through the filling nozzle, then recover their consistency with sufficient intensity and rapidity to prevent, after filling, any leak between the two capsule parts. Said compositions are characterised in that their rheological properties are specially adapted for filling and for optimal thixotropic recovery of consistency. They are preferably in the form of dispersions supporting amphiphilic excipients. Said compositions enable the formulation of active liquid, pasty and even solid substances.</p> <b>(57) Abrégé</b> <p>La présente invention concerne des compositions thixotropes liquides ou pâteuses contenant une substance active destinées au remplissage de gélules à température ambiante. Les compositions se fluidifient sous l'effet du cisaillement lors du passage de la buse de remplissage, puis se restructurent du foyer suffisamment intense et rapide pour éviter, après le remplissage, toute fuite entre les deux parties de la gélule. Les compositions de l'invention sont caractérisées par leurs propriétés rhéologiques spécialement adaptées pour un remplissage et une reprise de thixotropie optimum. Elles sont de préférence sous la forme de dispersions soutenant des excipients amphiphiles. Ces compositions permettent la formulation de substances actives liquides, pâteuses et même solides.</p>		

« Formulations thixotropes pour le remplissage de gélules »

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques ou  
5 vétérinaires, diététiques ou cosmétiques thixotropes contenant une ou plusieurs  
substances actives, destinées au remplissage à température ambiante, de  
capsules à enveloppe dure appelées gélules.

On entend par température ambiante, une température sensiblement comprise  
10 entre 15 et 30°C.

Deux types de capsules sont utilisés pour les médicaments destinés à  
l'administration orale, rectale ou vaginale: les capsules à enveloppe molle et les  
capsules à enveloppe dure.

15 Les compositions pharmaceutiques unitaires liquides ou pâteuses sont  
traditionnellement présentées en capsules molles. Cependant, le procédé de  
fabrication des capsules molles nécessite le recours à des installations  
complexes et à des façonniers spécialisés, si bien que l'utilisation de gélules  
20 peut, pour des raisons économiques, lui être préférée.

Les gélules sont, quant à elles, traditionnellement utilisées pour le  
conditionnement des substances solides comme les poudres et les granulés.  
Dans certains cas, le remplissage des gélules avec des substances solides  
25 présente certains problèmes techniques tels que, d'une part, la génération de  
poussières contaminantes lors de la manipulation de substances actives et  
toxiques (anticancéreux, hormones) - ce qui peut s'avérer particulièrement  
dangereux - et, d'autre part, le remplissage non uniforme d'une gélule à l'autre  
lorsque la ou les substances actives sont faiblement dosées.

30 C'est pourquoi, une substance active solide peut être associée à un véhicule  
liquide avant d'être conditionnée en gélules (US H 672).

composition rhéofluidifiante contenant de la paraffine liquide, de l'huile de ricin hydrogénée et de la silice colloïdale.

5 La Demanderesse a démontré que le caractère rhéofluidifiant des compositions pour remplissage de gélules de l'art antérieur, bien que nécessaire pour assurer un bon remplissage de la gélule, se révèle néanmoins insuffisant.

10 Il est, en effet, également impératif de vérifier que la formulation au repos dans la gélule, se restructure de façon suffisamment intense et surtout suffisamment rapide, après le remplissage, pour éviter toute fuite entre les deux parties de la gélule.

15 Il est donc indispensable que la consistance de la composition au repos soit suffisante pour éviter tout écoulement de la composition entre les deux parties de la gélule.

Parmi les matières premières utilisées dans les compositions de remplissage classiques figurent les polyéthylèneglycols. Les polyéthylèneglycols sont destinés à dissoudre le principe actif hydrosoluble de la composition de remplissage, 20 grâce à leurs propriétés hydrophiles (EP-276 116, EP-488 181 et EP-49 909).

On a constaté que l'incorporation, en tant que phase continue, de polyéthylèneglycols, et plus particulièrement de polyéthylèneglycols de basses masses moléculaires moyennes, dans la composition de remplissage peut poser 25 de sérieux problèmes d'interactions physico-chimiques et donc de stabilité.

En particulier, ces polyéthylèneglycols sont hygroscopiques et attirent l'eau de la gélatine dans la phase continue rendant l'enveloppe cassante et fragile au cours 30 du stockage.

Les compositions de remplissage de la présente invention sont avantageusement dépourvues de tout polyéthylèneglycol et, en particulier, de polyéthylèneglycol de basse masse moléculaire moyenne qui risquerait de fragiliser l'enveloppe des gélules.

- leur module complexe  $G^*$  est supérieur à environ 100 Pa,
  - leur déphasage  $\delta$  est inférieur à environ  $45^\circ$ ,
- 5
- leur viscosité diminue à gradient de cisaillement croissant,
- 
- sous l'effet d'un gradient de cisaillement constant  $\gamma_0$ , la viscosité desdites compositions diminue de façon différée dans le temps, et se stabilise à la
- 10
- valeur d'équilibre  $\eta_{eq}$  comprise entre 10 mPa.s et 10 000 mPa.s environ, lorsque  $\gamma_0$  est compris entre 100 et 1 000  $s^{-1}$ , et
- 
- après arrêt dudit gradient de cisaillement, le module complexe et le déphasage desdites compositions retrouvent, au bout d'une durée  $t$  inférieure
- 15
- à 1 heure des valeurs  $G^*$  et de  $\delta$  respectivement supérieures à environ 100 Pa et inférieures à environ  $45^\circ$ .

Les compositions selon l'invention sont donc définies, d'une part, par leur caractère rhéofluidifiant, c'est-à-dire que leur viscosité diminue lorsque l'intensité

20

du cisaillement croît, et, d'autre part, par la diminution de leur viscosité au cours du temps pour un cisaillement donné.

Les formulations de l'invention se fluidifient ainsi dans la machine de remplissage des gélules sous l'effet du cisaillement induit par l'agitation présente depuis la

25

trémie d'alimentation jusqu'à la buse de répartition. Cette propriété rend particulièrement aisé le remplissage des gélules.

Pour chaque gradient de cisaillement, la viscosité des compositions de l'invention diminue au cours du temps et se stabilise finalement à une valeur d'équilibre

30

notée  $\eta_{eq}$ . Les compositions selon l'invention présentent des viscosités à l'équilibre  $\eta_{eq}$  à 100  $s^{-1}$  et 1 000  $s^{-1}$  comprises entre 10 mPa.s et 10 000 mPa.s, préférentiellement entre 100 mPa.s et 1 500 mPa.s. Il n'est nullement nécessaire

l'invention présentent des propriétés hydrophiles, lipophiles ou amphiphiles d'HLB variable qui permettent la dissolution ou la dispersion de principes actifs liquides et solides, eux-mêmes hydrophiles, lipophiles ou amphiphiles.

- 5 La phase continue de ces compositions est avantageusement constituée d'au moins un véhicule tel que des huiles, leurs dérivés, et plus particulièrement des esters amphiphiles présentant un HLB compris entre 3 et 15, tels que des glycérides polyglycolisés amphiphiles, comme les Labrasol® et Labrafil® commercialisés par la Société GATTEFOSSE.

10

L'utilisation de véhicules amphiphiles à tendance hydrophile représente une bonne alternative aux polyéthylèneglycols hydrophiles de l'art antérieur. Hormis les polyéthylèneglycols, les produits qui entrent classiquement dans la constitution de préparations thixotropes liquides ou pâteuses pour gélule sont  
15 plutôt lipophiles (GB-1 590 864, US-4,450,877, US-H672, EP-461 290).

15

Les phases continues amphiphiles à tendance hydrophile utilisées dans le cadre de la présente invention s'avèrent, contrairement aux excipients de l'art antérieur, parfaitement adaptées aux principes actifs hydrophiles, lipophiles ou amphiphiles  
20 qu'elles solubilisent ou dispersent respectivement.

20

La phase dispersée modulatrice de la viscosité des compositions selon l'invention peut être choisie parmi des particules de silice pyrogénée hydrophile ou hydrophobe dont la taille moyenne peut être comprise entre 5 et 50 nm  
25 préférentiellement entre 7 et 20 nm et la surface spécifique comprise entre 10 et 450 m<sup>2</sup>/g préférentiellement entre 70 et 410 m<sup>2</sup>/g, comme l'Aérosil® commercialisé par la société DEGUSSA, et des copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène, comme les Synpéronic® commercialisés par la Société ICI, et de leurs mélanges.

30

La phase dispersée en association avec la phase continue permet d'atteindre des HLB allant jusqu'à environ 20.

La présente invention concerne également l'utilisation des compositions décrites précédemment dans une préparation cosmétique, diététique, pharmaceutique ou vétérinaire.

5 La présente invention est illustrée par les exemples suivants en référence aux figures annexées :

- la figure 1 représente le rhéogramme d'une formulation de l'exemple 4 de l'invention et le rhéogramme d'une composition de l'exemple 5 dont les propriétés rhéologiques ne répondent pas aux critères de l'invention.

La contrainte est donnée en ordonnée (en Pascal) et le gradient de cisaillement (en  $s^{-1}$ ) est donné en abscisse.

- 15 • La figure 2 donne la cinétique de reprise de consistance de deux formulations de l'invention, celle de l'exemple 2 et celle de l'exemple 4.

Le module complexe exprimé en Pascal est donné en ordonnée et le temps est donné en abscisse.

- 20 • Les figures 3 et 4 représentent le pourcentage de dissolution (en ordonnée) respectivement d'une formulation de l'exemple 1 et d'une formulation de l'exemple 2, en fonction du temps (en abscisse), respectivement exprimé en heures et en minutes.

25

ajoutée au mélange ester amphiphile/phase dispersée, à température ambiante et sous agitation modérée. La composition de chaque dispersion est détaillée dans le tableau I ci-après.

## b) Propriétés rhéologiques

Les propriétés rhéologiques des sept préparations sont ensuite étudiées, en termes de rhéofluidification et de reprise de consistance.

5

b1) La rhéofluidification a été caractérisée à 25°C en rhéologie d'écoulement sur un rhéomètre rotatif à contrainte imposée (Carri-Med CSL100).

10

Le rhéogramme "contrainte en fonction du gradient de cisaillement" est tracé pour chacune des dispersions. Le rhéogramme permet de vérifier l'aptitude d'une préparation à se fluidifier lorsque l'intensité du cisaillement croît.

15

Puisque la viscosité se définit comme étant le rapport contrainte/gradient, l'obtention d'une courbe convexe exprime une diminution de la viscosité avec le gradient de cisaillement, c'est-à-dire un comportement rhéofluidifiant, tandis que l'obtention d'une courbe concave exprime une augmentation de la viscosité avec le gradient de cisaillement, c'est-à-dire un comportement rhéo-épaississant.

20

25

La figure 1 représente le rhéogramme de deux dispersions, la dispersion 4 et la dispersion 5 dont les compositions sont rappelées dans le tableau I ci-dessus. Le tracé du rhéogramme de la dispersion 4 qui est convexe indique que la dispersion 4 est rhéofluidifiante et remplit un des critères des compositions de l'invention, tandis que celui de la préparation 5 qui est concave prouve son caractère rhéo-épaississant.

30

Le tableau I précise le caractère rhéofluidifiant ou rhéo-épaississant constaté au vu du tracé du rhéogramme de chaque dispersion.

Les formulations sont également soumises à des gradients de cisaillement constants du même ordre de grandeur que ceux mis en œuvre au niveau d'une machine de remplissage de gélules de type classique ( $100 \text{ s}^{-1}$  pour



Le pourcentage de reprise de consistance des dispersions rhéofluidifiantes 1, 2, 3, 4, 6 et 7 est égal à 100 %. La reprise est donc totale. Les valeurs de la reprise  $G^*$  après 1 heure sont totales et supérieures à 100 Pa pour les préparations 1 à 4 et 7, mais inférieures à 100 Pa pour les préparations 5 et 6 atteignant respectivement les valeurs de 5 et 70 Pa.

$\delta$  après la reprise est inférieur à 25° pour toutes les dispersions à l'exception de la dispersion 5 (égal à 71°).

$t_{50\%}$  est inférieur à 30 min. pour les cinq dispersions rhéofluidifiantes.

Les dispersions 1, 2, 3, 6 et 7, présentent donc une reprise rapide et totale de leur consistance qui est, en outre, importante.

La figure 2 donne l'évolution de  $G^*$  en fonction du temps pour les dispersions 2 et 4. On constate que la reprise de consistance de la dispersion 2 est très rapide ( $t_{50\%} = 1$  s) et importante ( $G^*$  après reprise = 1 400 Pa), celle de la dispersion 4 est plus lente ( $t_{50\%} = 23$  min.) et importante ( $G^*$  après reprise = 900 Pa).

### c) Etude de stabilité des gélules

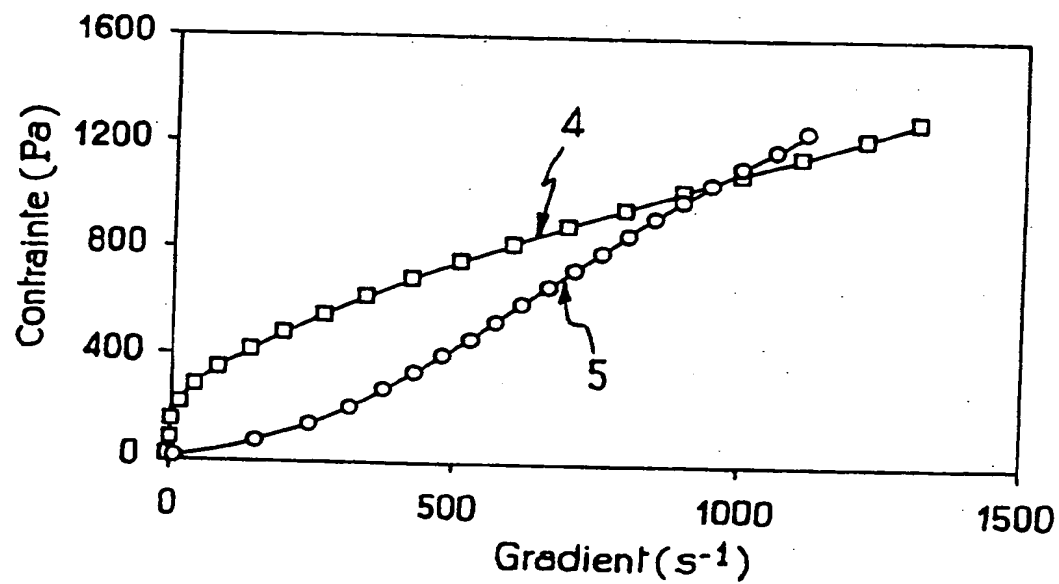
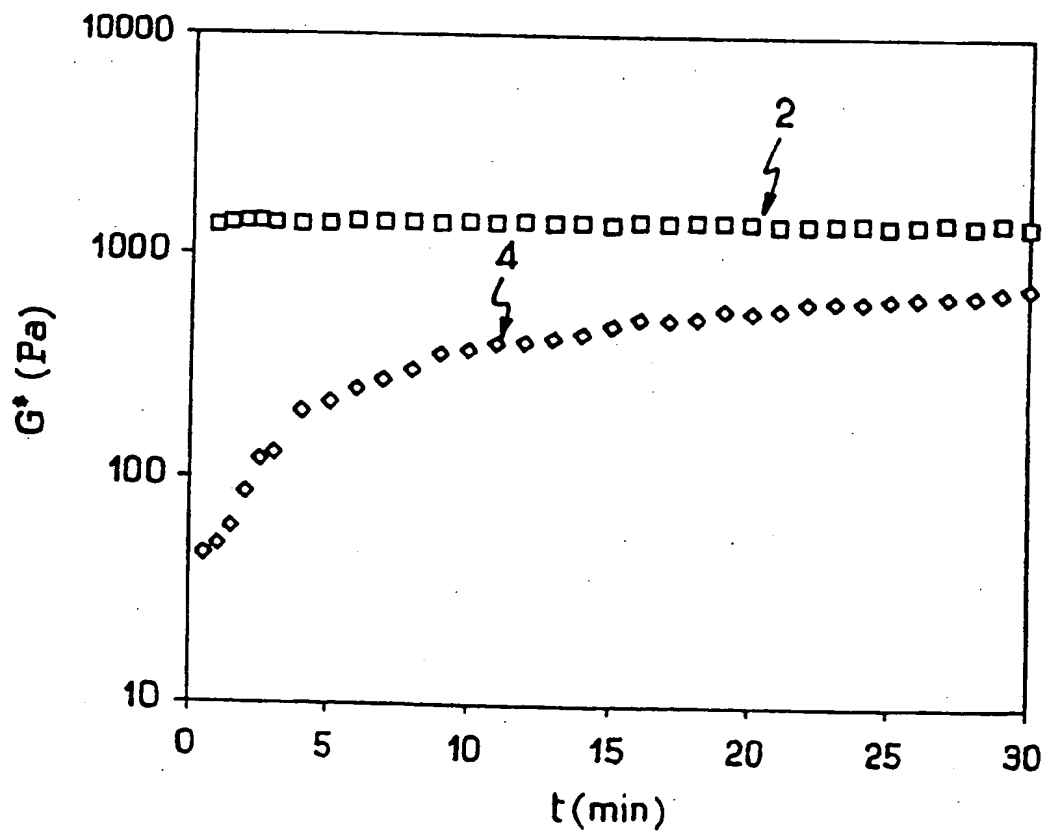
Une fois les propriétés rhéologiques des dispersions étudiées, les dispersions sont réparties en gélules de gélatine à fermeture classique de taille 1 à température ambiante à l'aide d'une machine de remplissage de type industriel. Le remplissage s'effectue avec un coefficient de variation sur la masse de la gélule remplie systématiquement inférieur à 1,5 %.

Les gélules remplies sont stockées pendant 12 mois à l'étuve ( $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  – 60 % HR  $\pm$  5 % HR) pour vérifier l'absence de fuites et de déformations au niveau de la tunique de la gélule. Seules les gélules contenant les préparations 5 et 6 présentent des fuites durant le stockage.

## REVENDEICATIONS

1. Compositions thixotropes liquides ou pâteuses contenant une ou plusieurs substances actives destinées au remplissage de gélules à température ambiante, telles que :
- leur module complexe  $G^*$  est supérieur à environ 100 Pa,
  - leur déphasage  $\delta$  est inférieur à environ  $45^\circ$ ,
  - leur viscosité diminue à gradient de cisaillement croissant,
  - sous l'effet d'un gradient de cisaillement constant  $\gamma_0$ , la viscosité desdites compositions diminue de façon différée dans le temps, et se stabilise à la valeur d'équilibre  $\eta_{eq}$  comprise entre 10 mPa.s et 10 000 mPa.s environ, lorsque  $\gamma_0$  est compris entre 100 et 1 000  $s^{-1}$ , et
  - après arrêt dudit gradient de cisaillement, le module complexe et le déphasage desdites compositions retrouvent, au bout d'une durée  $t$  inférieure à 1 heure des valeurs de  $G^*$  et de  $\delta$  respectivement supérieures à environ 100 Pa et inférieures à environ  $45^\circ$ .
2. Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce que :
- $G^*$  est supérieur à 1 000 Pa, et/ou
  - $\delta$  est inférieur à  $25^\circ$  et/ou
  - $\eta_{eq}$  est compris entre 100 et 1 500 mPa.s, lorsque  $\gamma_0$  est compris entre 100 et 1 000  $s^{-1}$ , et/ou
  - $t$  est inférieur à 30 min.
3. Compositions selon la revendication 1 ou 2, caractérisées en ce que ce sont des préparations contenant une phase continue dispersante, une phase dispersée et au moins une substance active.

1 / 2

FIG. 1FIG. 2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Patent Application No

PCT/FR 99/01614

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR 2 365 338 A (KALI CHEMIE PHARMA G.M.B.H.) 21 April 1978 (1978-04-21) page 3, line 17 - line 22 page 6; example 3	1-6,8-10
Y	EP 0 461 290 A (HENNING BERLIN GMBH CHEMIE- UND PHARMAWERK) 18 December 1991 (1991-12-18) cited in the application the whole document	1-6,8-10
Y	EP 0 517 412 A (MERCK SHARP & DOHME LTD.) 9 December 1992 (1992-12-09) the whole document	1-6,8-10
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 October 1999

Date of mailing of the international search report

28/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01614

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2365338	A	21-04-1978	DE 2631214 A	26-01-1978
			DE 2652508 A	24-05-1978
			DE 2654386 A	08-06-1978
			DE 2654844 A	08-06-1978
			AU 2692777 A	18-01-1979
			BE 856756 A	12-01-1978
			DD 131344 A	21-06-1978
			DK 313277 A	13-01-1978
			ES 460642 A	16-07-1978
			FI 772160 A,B,	13-01-1978
			GR 70745 A	14-03-1983
			JP 53029917 A	20-03-1978
			NL 7707567 A	16-01-1978
			PT 66789 A,B	01-08-1977
			SE 7708040 A	13-01-1978
			US 4202888 A	13-05-1980
			ZA 7704150 A	30-05-1978
			AT 496277 A	15-02-1981
			CA 1087985 A	21-10-1980
			GB 1544576 A	19-04-1979
			IE 45448 B	25-08-1982
			IL 52472 A	30-11-1980
			NZ 184612 A	18-12-1978
EP 461290	A	18-12-1991	AT 99939 T	15-01-1994
			DE 59004243 D	24-02-1994
			DK 461290 T	21-02-1994
EP 517412	A	09-12-1992	AU 1766592 A	08-01-1993
			WO 9221348 A	10-12-1992
WO 9641622	A	27-12-1996	AU 6090196 A	09-01-1997
			BR 9608962 A	29-06-1999
			CA 2223768 A	27-12-1996
			CN 1191480 A	26-08-1998
			EP 0833621 A	08-04-1998
			JP 11507667 T	06-07-1999
FR 2761265	A	02-10-1998	AU 7052698 A	22-10-1998
			WO 9843635 A	08-10-1998

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D      nde Internationale No  
PCT/FR 99/01614

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 96 41622 A (R.P. SCHERER CORPORATION) 27 décembre 1996 (1996-12-27) page 8, ligne 28 - page 9, ligne 21 page 12, ligne 18 - ligne 25 page 13, ligne 18 - ligne 21 -----	1-10
P,Y	FR 2 761 265 A (SANOFI SOCIÉTÉ ANONYME) 2 octobre 1998 (1998-10-02) page 9; exemples 2,3 revendications 1,11 -----	1-6,8-10